

氏名	Emile M. Youssef
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第3268号
学位授与年月日	平成9年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文名	Overexpression of cyclin D1 in rat esophageal carcinogenesis model (ラット食道発癌モデルにおけるサイクリンD1の過剰発現)
論文審査委員	主査教授 福島 昭治 副主査教授 木下 博明 副主査教授 櫻井 幹己

論文内容の要旨

ヒト食道癌では、サイクリンD1が過剰に発現される。本研究の目的は、ラットを用い、N-ニトロソメチルベンジルアミン (NMBA) による引き起こされた種々の食道上皮病変におけるサイクリンD1の発現について評価を行うことであった。全部で30匹のラットに、最初の5週間は1.0mg/kgのNMBAを1週間に5回、皮下注射で投与し、その後10週間は同じ量を1週間に1回投与した。また、15匹のラットに同じ日に生理食塩水を注射し、対照群とした。21週間後にNMBA処置群の腫瘍発生率は100%で、この時点で生き残っていたラットをすべて殺した。免疫組織化学的手法で核染色反応を行ったところ、NMBA処置群の17匹(57%)でサイクリンD1の発現を認めたが、その強度には大きな偏差があった。処置群の細胞の0~60%で、サイクリンD1に対する核染色がみられた。正常な食道上皮では、染色反応は無視できる程度で、過形成または異形成性の病変部ではわずかな染色反応がみられるのみであった。核染色される割合は、過形成または異形成性病変に比べて、腫瘍で有意に高かった。乳頭腫と癌の染色率には有意差はなかった。ウェスタンブロット解析でも、免疫組織化学的手法と同じ結果が得られた。サイクリンD1を過剰発現している過形成病変、乳頭腫、癌ではproliferating cell nuclear antigen (PCNA) 指数が高かった。(P<0.05 X二乗検定) PCNAとサイクリンD1の両方の過剰発現の相関係数は、乳頭腫では $r=0.7$ であったが、癌ではわずかに $r=0.3$ であった。以上の結果より、ここで示されるラット食道癌モデルでは、腫瘍形成の早期にサイクリンD1の過剰発現が認められることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

サイクリンD1は、G1期における細胞周期の制御遺伝子と考えられている。ヒト食道がんでは、サイクリンD1が過剰に発現している。本論文の目的は、ラット食道発がんモデルを用い、食道がんならびにその発生過程に出現する食道上皮増殖病変におけるサイクリンD1の発現を明らかにしようとするものである。すなわち、ラットに食道発がん物質であるN-ニトロソメチルベンジルアミン (NMBA) を最初の5週間は1.0mg/kgの量で1週間に5回、皮下注射で投与、その後10週間は同量を1週間に1回投与した。対照群のラットには生理食塩水を注射した。ラットは瀕死状態の時、順次屠殺し、21週間後に生存していたラットをすべて屠殺し、食道病変を病理組織学的、免疫組織学的ならびに生化学的に検索した。21週の時点でのNMBA処置群における腫瘍発生率は100%であった。食道病変を抗サイクリンD1抗体を用いて、免疫組織学的に検索したところ、NMBA処置群では腫瘍の57%でサイクリンD1の発現を認めた。すなわち対照の正常な食道上皮やNMBA処置群の過形成または異形成の病変部では、サイクリンD1陽性は、低

率にみられるのみであったが、腫瘍では、サイクリンD1陽性率は有意に高値を示した。しかし、乳頭腫とがんの間の陽性率には有意差はなかった。ウェスタンブロット解析でも、免疫組織学的検索と同様の結果が得られた。サイクリンD1を過剰発現している乳頭腫と癌では proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 陽性率が高値を示し、PCNAとサイクリンD1の過剰発現の両者の相関係数は、乳頭腫では $r = 0.7$ と高かったが、癌ではわずかに $r = 0.3$ であった。すなわち、乳頭腫では、サイクリンD1の過剰発現が認められるが、癌に至ると逆に、細胞増殖の割にはサイクリンD1の発現が増加しないことが明らかとなった。このことは腫瘍形成の早期にサイクリンD1が過剰発現されることを示している。

本論文は細胞周期を制御する遺伝子であるサイクリンD1の発がん過程における意義を解明する上で貢献するところが大きく、よって著者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。